

氏名	山 口 耕 司
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1536号
学位授与の日付	平成8年3月31日
学位授与の要件	医学研究科内科系神経精神医学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	ドパミン受容体とドパミントランスポーターの遺伝子多型に 基づいた精神分裂病の分子遺伝学的研究
論文審査委員	教授 小川 紀雄 教授 庄盛 敏廉 教授 松井 秀樹

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

精神分裂病(分裂病)の病態に関するドパミン仮説が言われて久しいが、抗精神病薬の主な作用点といわれているドパミンD2受容体群(D2, D3, D4)とコカインの作用点といわれているドパミントランスポーターの遺伝子の多型を用いて分裂病との相関研究を行うとともに、変異型を持つ例の臨床特徴を検討した。対象者には研究の主旨を充分説明し、書面にて同意の得られた者に面接を行って臨床データを収集した。診断は、ICD-10にて行った。対象者の内訳は精神分裂者73名、気分障害11名、各種神経疾患41名、対照正常者29名である。同意の得られた対象者からゲノムDNAを抽出した。D2受容体亜型ではコドン311のTCCからTGCへの点変異、D3受容体亜型では5'末端部の点変異AGCからGGCへの点変異、D4受容体亜型では3番目の細胞内ループの48塩基対の繰り返しの数の違いによる多型、DATでは蛋白非コード領域の40塩基対の繰り返しの数の違いによる多型を検出した。

その結果、D2受容体亜型では、120名について解析し、野生型が112名とヘテロ変異型が8名にみられたが、ホモ変異型の例は見つからなかった。この8例について検討した結果、分裂病は8例中3例であり、決して分裂病に多くはなく、病型も3名とも破瓜型で薬物反応性が良いとは言えず、従来の報告とは異なっていた。また3例中2例は家族歴を有していることが特徴的であり、一部の遺伝負因を有する分裂病にはこの変異が関与している可能性が示唆された。D3受容体亜型では、28名について解析し、野生型21名、ヘテロ変異型5名、ホモ変異型2名だった。

ホモ変異型の2名とも分裂病で、初発時に稀な症状である昏迷状態を呈したのが特徴的であった。D4受容体亜型では、48塩基対の繰り返しが4回で358塩基対のバンドを示すものが最も多く、この他に2回(262塩基対)のものも見られた。分裂病の者に4回繰り返しが多く2回繰り返しが少なかったが有意差はみられなかった。ドパミントランスポーターでは40塩基対の繰り返しが10回で450塩基対のバンドを示すものが最も多く、この他に9回の410塩基対や7回の330塩基対のものも見られた。

9回や7回繰り返しのうち分裂病の5例について検討した結果、特に臨床上的特徴は観察できなかった。今後、さらに分裂病の多種性を考慮に入れた検討の重要性を指摘した。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、ドパミンD2受容体群とドパミントランスポーターの遺伝子多型と精神分裂病の臨床的特性との相関を多数例において検討したものである。その結果はD2受容体亜型遺伝子の蛋白コード部分の点変異と家族歴、D3受容体亜型遺伝子のホモ変異型と昏迷状態での発病との間の関連性を示唆するなど、精神分裂病の多種性を分子生物学的に浮き彫りにした価値あるものである。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。